

1022

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

AIMEE Alain Philippe
= Externe des Hôpitaux de Paris
né le 13 Février 1938 à PARIS XVème

Présentée et soutenue publiquement le

LE DIABETE SUCRE DECLENCHE PAR LA
CORTICOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur le Professeur Julien MARIE.

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.
174, Bd St-Germain
PARIS 6ème



MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYENLéon BINET
Membre de l'institut

ASSESEUR Jean VERNE

1. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT(P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
(Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES(F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) ..	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Cliniques des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
(Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ..		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
	(Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
	(Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
	(Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
	(Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie		BINET (L.)
	(Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
	(Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
"		DESGREZ (H.)
Radiologie médicale		LEGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		CONTE (M.)
Thérapeutique		

**11. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES**

	MM.		MM.
	OLIVIER (G.)		GRANJON (A.)
	CABROL (C.)		HERVET (E.)
Anatomie	COUINAUD (G.)		LE LORIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)		MORIN (P.)
	pr. s. ch.	Obstétrique	MUSSET (R.)
	BUSSER (F.)		ROBEY (M.)
Anatomie pathologique..	GOUYOU (Ch.)		THOYER-ROZAT (J.)
	CRCEL		BREGEAT (P.)
	PAILLAS (J.)	Ophthalmologie	SARAUX (H.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)		JUDET (R.)
	BARBIER (P.)	Orthopédie	RAMADIER (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)		DEBAIN (J.)
	TOURNIER (P.)	Oto-rhino-Laryngologie..	CHABAUD (A.)
	DESGREZ (P.),	Parasitologie	BARCAT (J.)
Biochimie médicale	pr. s. ch.		BINET (J.P.)
	POLONOSKI (J.),		CAUCHOIX (J.)
	m. conf.		CHATELIN (C.L.)
Biologie appliquée à l'E-			DUBOST (Ch.)
ducation Physique et aux			DUBOST (Cl.)
sports	PIAS (F.)	Pathologie chirurgicale..	FAUREL (J.)
	DENOIX (P.)		FIABEAU (F.)
Carcinologie	MATHE (G.)		GERMAIN (A.)
	DUPERRAT (B.)		LOYGUE (J.)
Dermato-Syphiligraphie.			MERCADIER
Electro-Radiologie	LEDOUX-LABARD (G.)		PERROTIN (J.)
	BILSKI-PASQUIER (G.)		ROBERT (H.)
Hématologie.....	DAUSSET (J.)		THOMERET (G.)
	COUJARD (R.),	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	pr. s. ch.		CROSNIER (J.)
Histologie	MAROIS (M.)		HARTMANN (L.)
	RACADOT (J.)	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)		MAURICE (J.)
	BOYER (J.),		RICHEL (G.)
Hygiène	pr. s. ch.		AUSSANNAIRE (M.)
	CORRE-HURST (Mme L.)		BOUR (H.)
	BASTIN (R.)		BOUVIER (J.)
Maladies infectieuses ..	DUPONT (V.)		BOUVRAIN (Y.)
	DEROBER (L.)		BRICAIRE (H.)
	pr. s. ch.		BRISSAUD (H.)
	HADENGUE (A.)		BROCARD (H.)
Médecine Légale	FOURNIER (E.)		BUGE (A.)
	GUENIOT (M.)	CATAIGNE (P.), m. conf.	
		Pathologie médicale	CATINAT (J.)
Médecine du travail ...	ALBAHARY (C.)		CONTAMIN (F.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)		COURY (C.)
			FREZAL (J.)
			HOUSSET (E.)
			LAROCHE (Cl.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0056

MM.

MM.

LESOBRE (R.)

MACREZ (C.)

NICK (J.)

PEQUIGNOT (H.)

pr. s. ch.

ROYER (P.)

WOLFROMM (R.)

JOSEPH (R.)

MANDE (R.)

Pédiatrie-Puériculture .. MOZZICONNACCI (P.)

POLONOVSKI (C.)

ROSSIER (A.)

Pharmacologie BOISSIER (J.)

LECHAT (P.)

Physiologie DEJOURS (P.)

GOUGEROT (L.),
m. c. ch.

Physique médicale pr. s. ch.

KELLERSHOHN

Pneumo phthisiologie KREIS (B.)

Psychiatrie PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile..... DUCHE (D.)

Rhumatologie DELBARRE (F.)

STOMATOLOGIE CERNEA (P.)
CHAPUT (Mme A.)

m. c. agr.

GRELLET (M.)

Thérapeutique CHASSAGNE (P.)

LAMOTTE (M.)

Urologie QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

MM.

Anatomie DEBEYRE

ABOULKER (P.)

AMELINE (A.)

pr. s. ch.

HUGUIER (J.)

OLIVIER (C.)

Clinique chirurgicale PADOVANI (P.)

POILLEUX (F.)

ROUX (M.)

VERNE (J.M.)

DOMART (A.)

FERRAULT (M.)

RAMBERT (P.)

THIEFFRY (S.)

Clinique médicale

Clinique obstétricale.... GRASSET (J.)

MAYER (M.)

RAVINA (J.)

Clinique ophtalmologique.. DESVIGNES (P.)

OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryn-
gologique MADURO (R.)Clinique pédiatrique et
puériculture LAPIANE (R.)

Clinique psychiatrique... BARUK (H.)

Clinique urologique..... KUSS (R.)

Médecine Légale GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Melle CHAINTREUIL(G) Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-

(a)

- A mes Parents

(b)

- A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
qui me fait l'honneur de présider mon
jury de thèse.

(c)

- A Monsieur le Professeur P. ROYER
qui m'a inspiré cette thèse.

A mes autres Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Professeur M. FEVRE
- Monsieur le Professeur E. BERNARD
- Monsieur le Docteur J. LEREBOULLET
- Monsieur le Docteur J. MOUSSOIR
- Monsieur le Professeur G. MARCHAL

A mes autres Maîtres :

- Monsieur le Professeur R. MOREAU
- Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET
- Monsieur le Docteur TALHEIMER
- Monsieur le Professeur agrégé J. THOYER-ROZAT

INTRODUCTION

L'effet diabétogène des corticoïdes est démontré depuis une vingtaine d'années. Nous devons citer le nom de Ingle au début de cet exposé car il fut l'un des premiers à provoquer un tel diabète chez l'animal. C'est quelques années plus tard qu'il fut observé par Conn chez des sujets volontaires.

C'est ainsi que les premiers caractères du diabète déclenché par la corticothérapie furent déduits de ceux que l'on avait noté chez l'animal de laboratoire : glycosurie, hyperglycémie, absence de cétose, résistance à l'insuline et nature transitoire de cet incident. L'introduction des corticoïdes de synthèse en thérapeutique depuis une dizaine d'années a permis de remanier le tableau de ce diabète : la cétose et même l'acidocétose ne sont pas l'exception, la sensibilité à l'insuline est certaine pour la plupart des auteurs. Il n'en reste pas moins que c'est une complication très rare de la corticothérapie, contrastant avec le nombre de ses indications.

Seul le diabète déclenché par la corticothérapie chez l'enfant sera l'objet de ce propos. Par corticothérapie, nous entendons à la fois le traitement par les corticoïdes de synthèse et par l'ACTH.

En premier lieu, nous rapporterons les observations qui ont déjà donné lieu à une publication. Elles sont au nombre de 6, et 4 d'entre elles ont un intérêt tout particulier par la présence de troubles du métabolisme glucidique longtemps après l'arrêt du traitement.

Ensuite, nous ferons l'exposé des 5 observations qui constituent notre apport personnel. Le diabète est survenu au cours successivement, du traitement d'une dermatomyosite, de 2 leucoses, ces 3 enfants étant décédés, d'un rhumatisme articulaire aigu et d'un ictère attribué à tort à une hépatite. Dans un cas, on a mis en évidence la négativité des balances azotée et du potassium. L'insulinothérapie fut entreprise dans 3 observations.

En troisième lieu, nous ferons un tableau rapide du diabète dû à la corticothérapie chez l'adulte afin de le comparer à celui de l'enfant.

Puis, nous résumerons brièvement les théories physiopathologiques en raison du peu de secours qu'elles offrent pour la compréhension de ce diabète.

Enfin, nous reprendrons l'ensemble des observations pour essayer de donner un aspect général : les circonstances de survenue, les signes cliniques et biologiques, le problème du traitement, la conduite à tenir et l'évolution qui nous semble être un des points fondamentaux.

Les Observations de Diabète au cours de
La Corticothérapie chez l'Enfant dans
la Littérature

La première en date est publiée en 1952 par J. Bunim. Elle concerne une fille de 10 ans traitée à plusieurs reprises par la cortisone et l'ACTH pour une maladie de Still. Avant tout traitement, le "test de tolérance glucidique" est normal. Trois jours après avoir reçu 100 mg/j de cortisone, une glycosurie apparaît (67 g/j), la glycémie est à 117 mg%. Le traitement est interrompu, six jours plus tard, tout est redevenu normal. L'administration d'ACTH (20 mg/j) fait de même apparaître une glycosurie qui ne persistera que deux jours après l'arrêt du traitement, mais, le "test de tolérance glucidique" ne redeviendra normal qu'en deux semaines. En un an, à quatre reprises, la cortisone devra être de nouveau administrée, faisant apparaître en quelques jours une glycosurie, nécessitant le recours à l'insuline cristallisée (50 Unités) qui l'atténue. L'interruption du traitement entraîne bien la disparition de la glycosurie, mais, "le test de tolérance glucidique" reste du type diabétique. Ainsi, au bout d'un an de traitement discontinu, la glycosurie est absente, la glycémie à 113 mg % et le "test de tolérance glucidique" anormal.

La seconde observation est dûe à S. Van Creveld en 1957. Il s'agit d'un garçon de 3 ans, sans ascendance diabétique, atteint d'un syndrome néphrotique. Pendant 10 jours, il reçoit 50 mg/j d'ACTH; 3 jours après la fin de ce traitement, une glycosurie est découverte (64 g/j), les glycémies sont élevées. Le retour à la normale s'effectue en 4 semaines. Le même épi-

sode se répète 4 mois plus tard pour une nouvelle administration d'ACTH. Un essai de traitement par l'aminopyrine entraîne également, en quelques semaines, la survenue d'une glycosurie, la glycémie étant à 2,47 g/l. On a alors recours à l'insuline protamine zinc (14 Unités/j) pendant 10 mois. Au bout de ce temps, une rechute du syndrome néphrotique nécessite la reprise de l'ACTH (15 puis 10 unités/j sur 10 jours), la glycosurie et l'hyperglycémie s'accroissent. Bien que son action soit très variable, l'insuline est continuée. La deltacortisone, à doses faibles (de 1 à 3 mg/j), déclenche également l'aggravation des signes diabétiques 6 mois plus tard. Il en sera de même, 8 mois après, pour la cortisone. Après lui avoir écrit, l'auteur nous a appris que ce diabète était resté inchangé jusqu'à la mort de l'enfant à 8 ans au cours d'une pneumonie.

Le troisième cas est rapporté en 1957 par R. Bernard, P. Maes-traggie et J. Wilson. Il concerne un garçon de 14 ans traité pour une rechute de maladie de Bouillaud. La première atteinte, 6 mois avant, avait été traitée sans incident par l'ACTH et l'hydrocortisone. Cette fois-ci, au bout d'un mois de traitement par la deltacortisone (50 puis 40 mg/j, après 15 jours), une série de signes alarmants apparaît : polyurie, polyphagie, polydipsie; l'enfant a maigri de 13 kg; enfin, des signes pulmonaires font porter le diagnostic de pneumopathie virale. Une semaine plus tard, l'enfant se trouve en pré-coma diabétique : glycosurie, glycémie à 3,50 g/l, acétonurie à 5 o/oo. Les signes cliniques et biologiques s'améliorent vite grâce à la réhydratation et l'insulinothérapie. En 3 semaines, tout étant redevenu normal, l'insuline est cessée. Deux hyperglycémies provoquées sont pratiquées 1 et 2 mois après : elles sont toutes deux normales. Nous avons également écrit aux auteurs qui nous ont signalé le fait suivant : 3 ans plus tard, la polyurie, la polydipsie et la polyphagie réapparaissent, la glycémie est trouvée à 2,80 g/l; le malade est actuellement équilibré par 60 unités/j d'insuline ordinaire.

Le quatrième cas est très bref. Il est signalé, en 1959, par E. Cecchi, V. Baccarini et F. Ferraris. Il intéresse un enfant de 9 ans, atteint d'une leudémie myéloïde, et traité par la deltahydrocortisone (35 mg/j). On constate une glycosurie intermittente, une diminution de la tolérance à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et une sensibilité réduite à l'insuline.

Les deux dernières observations sont dûes à L. Barta et L. Schongut, en 1960. L'une porte sur un cas de néphrose lipopidique chez un garçon de 7 ans, et qui reçoit en 10 jours 1125 Unités d'ACTH. Une glycosurie apparaît alors, et l'enfant est traité 2 mois par l'insuline. A ce moment, il est adressé aux auteurs qui constatent la disparition des signes diabétiques. Ils rapprochent ce fait de l'interruption de l'ACTH.

L'autre concerne un garçon de 14 ans qui est traité par la deltacortisone (40 mg/j) pour une collagénose. Auparavant, sa glycémie a été évaluée (80 à 100 mg %), l'épreuve d'hyperglycémie est normale. Au bout d'un mois de traitement, surviennent des signes de diabète acidotique : odeur de l'haleine, glycémie à 600 mg %, acétonurie. L'administration de 24 unités d'insuline ordinaire fait disparaître l'acétonurie en 24 heures, la glycémie baisse. Un régime pauvre en glucides est associé. La glycémie se situe encore entre 115 et 200 mg %, plus de 18 jours après l'arrêt de l'insuline. Toujours avec un régime pauvre en glucides, 3 mois plus tard, les signes de diabète ont disparu, mais la glycémie reste à la limite supérieure de la normale comparée à celles d'avant la maladie et chez l'enfant normal.

Pour terminer ce chapitre, nous insisterons sur deux points. D'une part, le petit nombre d'observations retrouvées, d'autre part, sur la persistance d'anomalies du métabolisme glucidique après l'arrêt de la corticothérapie, ou de leur réapparition ultérieure, que l'on retrouve dans 4 observations. Nous nous proposons de développer ce point par la suite.

de savoir s'il s'agit d'un diabète lié au traitement cortisonique ou plus improbablement à un trouble métabolique de la maladie.

Le 11 mai, la cortisone est cessée. La diurèse revient rapidement à 500-600 cc/j. A partir du 18 mai, la glycosurie est absente. Du 12 au 15 juin, l'enfant reçoit 4 injections d'ACTH retard (40 unités en tout). On trouve des traces de glucose dans les urines du 10 au 23 juin; la diurèse reste stable. A dater du 19 juillet, on donne chaque jour de l'ACTH, d'abord 3 injections de 25 unités, puis 50 unités jusqu'au 15 Octobre (on adjoindra 200 mg/j de nivaquine le 6 octobre). Pendant toute cette période, on ne note ni polyurie, ni glycosurie. L'enfant quitte le service avec un traitement comportant 15 mg/j de deltacortisone. Il sera poursuivi jusqu'au 6 mars 1956 sans modification (soit 4 mois et 3 semaines).

Le malade est revu à plusieurs reprises en consultation. Il n'existe pas de glycosurie. Les premiers jours de février 1956, l'enfant fait une hépatite. Le 6 mars, la deltacortisone est augmentée à 20 mg/j. Le 17 avril, 5 semaines plus tard, on note une glycosurie à 12 g/j, la diurèse étant de 650 cc.; le 8 mai, la diurèse est de 1 l., la glycosurie évaluée à 55 g/j et la glycémie à 0,84 g/l.

Le malade est hospitalisé une seconde fois du 5 au 14 juin 1956 pour un bilan : la glycosurie est nulle, la glycémie est à 0,87 g/l. Le traitement consiste en deltacortisone (20 mg/j) et méthyltestostérone en raison de signes d'ostéoporose.

De nouveau en consultation, le 21 Juillet, la glycosurie s'élève à 91 g/j, la diurèse étant de 1,250 l. le 25 Septembre, la glycosurie est de 13 g/j, la diurèse de 380 cc; la deltacortisone est ramenée à 15 mg/j. On ne retrouve pas de glycosurie le 6 février 1957; on tente d'arrêter la deltacortisone, mais sa reprise est indispensable au bout de 15 jours à la dose de 5 mg/j. Jusqu'en septembre 1957, on ne signale plus de

glycosurie. Entre-temps, l'enfant a été hospitalisé pour une infection cutanée extensive en avril. Le 13 septembre, la deltacortisone est portée à 20 mg/j devant l'aggravation de l'état du malade; elle sera poursuivie à cette dose et sans arrêt pendant un an. Une récédive de l'infection cutanée nécessite une quatrième hospitalisation en octobre 1957; il existe alors une glycosurie nette.

Le malade est ré-hospitalisé du 5 au 20 septembre 1958; la deltacortisone est abandonnée pour la fluoro-hydroxy-cortisone à la dose de 20 mg/j. La glycosurie est absente. Ce traitement est poursuivi jusqu'au 18 mai 1959 (8 mois). L'état de l'enfant reste très sévère; il doit être encore admis à l'hôpital en mai 1959 pour un essai de traitement par la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j. A son entrée, il n'existe pas de glycosurie, mais elle apparaît de façon notable (1 à 2 croix) après 9 jours de traitement : le 30 mai, elle est évaluée à 4,72 g/24 h, la diurèse étant de 630 cc. Cette glycosurie est signalée jusqu'à sa sortie, le 6 juin. Un mois plus tard, les parents de l'enfant baissent d'eux mêmes la dexaméthasone de 6 à 3 mg/j. Il est une dernière fois hospitalisé; la fluoro-hydroxy-cortisone est reprise à la dose de 20 mg/j. Pendant 3 semaines, la glycosurie est recherchée chaque jour : elle se trouve toujours positive; il n'y a pas, d'abord, de corps cétoniques dans les urines, puis par intermittence; la diurèse est normale. Ainsi, le 27 juin, il y a 21 g de glucose dans les urines. Le 2 juillet, la glycémie est à 0,69 g/l. Le traitement sera continué jusqu'au décès de l'enfant le 1er octobre 1959.

La vérification nécropsique a montré une surcharge lipidique importante de la cortico-surrénale, une cirrhose parcellaire du foie, une atrophie testiculaire, une fibrose splénique et un athérôme prédominant aux gros troncs artériels.

En résumé, il s'agit d'un enfant de 6 ans et 1/2 au moment de la découverte d'une dermatomyosite. Il est suivi pendant près de 5 ans. La cortisone, l'ACTH, la deltacortisone, la

fluoro-hydroxy-cortisone et dexaméthasone sont successivement utilisées. Les premiers signes diabétiques apparaissent 1 mois et 1/2 après le début de la cortisone : polyurie, glycosurie et hyperglycémie. Le retour à la normale s'effectue en 8 jours après l'arrêt de la cortisone. On ne trouve une glycosurie que pendant les premiers jours de l'emploi de l'ACTH. La deltacortisone fait apparaître une glycosurie dès que la dose s'élève à 20 mg/j; à ce moment, 2 glycémies sont normales. On ne trouve pas de glycosurie quand on a recours pour la première fois à la fluoro-hydroxy-cortisone, mais dans une seconde période, la glycosurie est présente. La dexaméthasone ne fait pas exception et son utilisation s'accompagne rapidement d'une glycosurie. L'enfant décède en 1959.

Pendant la période où la cortisone est utilisée, les troubles du métabolisme glucidique se traduisent donc par une glycosurie et une glycémie franchement augmentée. Mais, pendant les 4 années suivantes, si une glycosurie suit l'administration de chaque corticoïde, les 3 glycémies que nous possédons sont normales. Ce fait évoque la possibilité d'une origine purement rénale de la glycosurie comme on l'observe parfois en l'absence de toute augmentation de la glycémie.

dates	corticoïdes	doses	Glycosurie	Glycémie
24.2.55-14.3.55 15.3.55-11.5.55	cortisone "	200mg/j 150 "	+ 15.4.55.18.5	+
12.6.55-15.6.55 19.7.55-15.10.55	ACTH "	10 U/j 50 "	traces 0	
16.10.55-6.3.56 7.3.56-21.7.56 22.7.56-6.2.57 21.2.57-12.9.57 13.9.57-5.9.58	Deltacortisone " " " "	15 mg/j 20 " 15 " 5 " 20 "	0 + 0 0 +	N
6.9.58-18.5.59	Fl.hydr.cortis.	20 mg/j	0	
19.5.59-25.6.59	Dexaméthasone	6 mg/j	+	
26.6.59-1.10.59	Fl. hydr.cortis.	20 mg/j	+	N

Observation n° 2 (1)

Jean-Claude S. est âgé de 14 ans et 1/2. Il n'a pas d'antécédents notables. Il n'y a pas de diabétique connu dans sa famille. En décembre 1957, il fait ce qu'on appelle une forte grippe. Mais, loin de s'améliorer, son état ne cesse de se délabrer. Le 27 février 1958, 2 mois et 1/2 plus tard, il se présente à la consultation de Monsieur le Docteur Mallet et, quelques jours après, il est hospitalisé. On le trouve très pâle, très fatigué et, surtout, on découvre une splénomégalie. L'examen sanguin confirme le diagnostic de leucose aigüe par la présence de 98% de leucoblastes sur 2800 leucocytes par mm³. Pesant 43 kg, il reçoit dès le 3 mars 60 mg/j de deltacortisone.

Le 14 avril, au bout de 6 semaines, la diurèse s'élevant à 4 litres fait découvrir une glycosurie à 350 g/j, avec présence de corps cétoniques dans les urines (2 croix). La glycémie à jeun est à 2,05 g/l, et l'absorption de 50 g de glucose amène les variations suivantes, 30 minutes après : 3,40 g/l; 1 heure après : 3,20 g/l; 2 heures après : 2,95 g/l; 3 heures après : 2,75 g/l. La deltacortisone est diminuée à 40 mg/j. Elle sera poursuivie à cette dose pendant 1 semaine. Le lendemain, 15 avril, il n'y a pas de changement : la diurèse est de 6,3 l, la glycosurie de 441 g/l, les corps cétoniques sont présents.

On fait un essai de traitement par la glybutamide : 5 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 2 seulement le troisième jour. L'effet est nul : la diurèse se situe entre 4,5 et 5 l, la glycosurie s'accroît : 620 g/j, 620 g/j et 640 g/j, les corps cétoniques sont toujours présents. En outre, le 16 avril, le k urinaire s'élève à 101 meq/j; le 18, la réserve alcaline est à 53 volumes.

Du 19 au 25 avril, on institue un traitement par l'insuline

(1) Nous devons cette observation au Docteur H. Lestradet.

Novo. L'évolution s'établit comme suit :

: Avril	: 19	: 20	: 21	: 22	: 23	: 24	: 25	: 26	:
: Insuline U/j	: 50	: 50	: 52	: 54	: 60	: 64	: 64	:	:
: Deltacortisone	: 40 mg/j	:	:	:	:	:	:	:	:
: Diurèse l/j	: 4	: 3,8	: 4	: 4,3	: 4,8	: 1,2	: 0,7	:	:
: Glycosurie g/j	:	: 750	: 266	: 250	: 35	: 11	: 0	: 0	:
: Corps cétoniques	: ++	: ++	: ++	: +	: 0	: 0	: +	: 0	:
: K urinaire meq/j	: de 107 à 125 meq	:	:	:	:	: 51	: 82	: 23	:

Sous le double effet de l'insuline et de l'arrêt de la deltacortisone, en 3 jours, la glycosurie disparaît, la diurèse revient à 1 taux normal et l'excrétion urinaire de K baisse considérablement. Par la suite, la diurèse restera à un volume normal, les corps cétoniques ne seront pas retrouvés. Mais, l'état du jeune malade s'aggrave, la fièvre s'allume et, 2 semaines plus tard, il meurt dans un grand syndrome hémorragique.

En résumé, il s'agit d'un diabète, dû à la deltacortisone chez un enfant de 14 ans et 1/2 atteint d'une leucose aiguë. Ce diabète est constitué par une hyperglycémie franche, une glycosurie importante et la présence de corps cétoniques dans les urines. Un essai de traitement par la glybutamide est un échec. L'arrêt du corticoïde et l'insulinothérapie font disparaître ce diabète. L'enfant décède.

Quelques points méritent d'être soulignés. Tout d'abord, la présence de corps cétoniques urinaires, la leucose peut jouer une part importante dans leur production, mais, on remarquera qu'ils n'existent ni avant, ni longtemps après l'emploi de la deltacortisone. En second lieu, la fuite urinaire de K est grande, et elle diminue rapidement après l'arrêt du traitement. Enfin, nous mettons à par l'échec du sulfamide hy-

poglycémiant, ainsi que le problème de l'efficacité de l'insuline qui est difficile à juger puisque le corticoïde fut arrêté à ce moment.

Observation n° 3 (1)

Evelyne C. est admise pour la première fois à l'hôpital de St-Denis le 9 mars 1959. Elle a 7 ans et n'a pas d'antécédents particuliers. Quelques jours plus tôt, elle s'était plainte de douleurs abdominales accompagnées de vomissements avec une température à 38°. Le diagnostic d'appendicite est porté; elle est opérée. Le 10 mars, un ictère survient, et 10 jours plus tard, on commence à la traiter par la deltahydrocortisone (15 mg/j); l'évolution est favorable et le traitement est interrompu au bout de 20 jours.

Elle est admise une seconde fois le 4 juin à la suite de la réapparition de l'ictère. Sa température est à 38°, le syndrome ictérique net; on porte le diagnostic de rechute d'hépatite virale. L'enfant qui pèse 28 kg, reçoit 30 mg/j de deltahydrocortisone. L'amélioration est nette, mais incomplète. On diminue progressivement la dose, et on cesse le traitement au bout de 6 semaines. Cet arrêt est suivi d'une reprise de la fièvre et de l'ictère rendant nécessaire la reprise de la corticothérapie à la dose initiale (30 mg/j), le 1er Août. A partir du 14, la diurèse augmente : de 1 l. à 1,5 l., son chiffre ordinaire, elle passe à 2, puis à 3 l. Le 20 août, il n'existe pas de glycosurie, mais la glycémie est à 1,77 g/l, alors que le 1er juillet, elle était à 1,25 g/l. On baisse la deltahydrocortisone à 20 mg/j. La diurèse diminue, puis ré-augmente et atteint 4,5 l. le 31 août, et même 5 l. le 2 septembre. Ce jour-là, la glycémie est à 1,83 g/l et la glycosurie à 91 g/l. La corticothérapie est abandonnée. En 6 jours, la diurèse revient à la normale, la glycosurie disparaît, et la glycémie est à 1,06 g/l le 7 septembre.

Par la suite, le caractère rétentionnel de l'ictère s'affirme, et une laparoscopie fait découvrir une énorme dilatation kystique du cholédoque

(1) Nous devons cette observation au Docteur G. Sée.

En résumé, c'est une enfant de 7 ans qui est traitée à 3 reprises pour un ictère considéré comme dû à une hépatite virale en 5 mois. Les deux premières fois, la deltahydrocortisone n'entraîne aucune complication, mais, 15 jours après le début de la troisième administration, une polyurie apparaît, la glycémie est anormalement élevée. Enfin, après une diminution passagère de la diurèse contemporaine d'une baisse de la dose de deltahydrocortisone, une glycosurie importante survient. Le retour à la normale est obtenu en 6 jours après l'arrêt du corticoïde.

Cette observation semble illustrer dans sa forme la plus simple le diabète dû à la corticothérapie. Toutefois, il est assez inhabituel qu'il y ait une dissociation entre l'apparition de la polyurie et de l'hyperglycémie d'une part, et celle de la glycosurie d'autre part.

Observation n° 4

Jean-Marc S. entre dans le service le 28 avril 1959 pour un rhumatisme articulaire aigu. Il est âgé de 13 ans et 1/2; il pèse 50 kg. Il n'a pas d'antécédents pathologiques importants, en particulier diabétique, pas plus que ses parents et ses frères et soeurs.

Il reçoit aussitôt 60 mg/j de deltacortisone et de la pénicilline. L'action sur les signes cliniques est d'emblée favorable. Mais, le 2 mai, après 5 jours de traitement, apparaissent une polydipsie et une polyurie : la diurèse passe de 1 l. à 2,5 l., puis 3,2 l. La recherche d'une glycosurie est positive (3 croix). Le 3 mai, la deltacortisone est diminuée à 50 mg/j. Le lendemain, la glycosurie persiste, la glycémie est à 1,62 g/L.

Le 8 mai, un cycle glycémique donne les chiffres suivants : à 9 h à jeun : 1,80 g/l., à 12 h : 2,75 g/l., à 16 h : 2,75 g/l, à 20 h : 3,45 g/l., à 9 h, le lendemain : 3,38 g/l.

Le 9 mai, la glycosurie est de 120 g/j. Le 10 mai, la deltacortisone est encore baissée : la dose quotidienne est de 40 mg. Le 12, le malade a reçu 405 g de glucides en 24 h; sa glycosurie se monte à 115 g/j; il a une glycémie qui, à 9 h, est à 2,12 g/l et, à 12 h, à 4,20 g/l. A partir de ce jour, on fera une mesure presque quotidienne des ingesta et des excréta urinaires des glucides, de l'azote total et du potassium :

(voir ce tableau page suivante)

Mai														
Dates	12	13	14	16	17	18	19	22	23	24	26	27	29	30
I: GL g/j	405	511	469	491	408	423	434	505	569	556	446	459	382	435
E: GL g/j	115	148	189	306	274	219	217	158	51	46	6	10	0	0
I: N g/j	16	15	13	13	13	14	14	18	14	16	15	13		15
E: N g/j	17	22	21	22	17	17	17	13	10	11	9	8		7
I: K meq/j	98	103	110	103	114	140		145	88	111	121	126		120
E: K meq/j	160	140	136	141	91	121		106	82	74	92	98		112
Dexamet.			6 mg/j					5	2	1				
Insuline				25U	30 U/j			35 u/j	doses	dégressives				

Le 13 mai, la deltacortisone est abandonnée et on donne à la place de la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j. A partir du 16 mai, l'enfant reçoit en plus de l'insuline retard sans protamine. Le tableau précédent met en évidence :

- La diminution de la glycosurie sous la double action de l'insuline et doses moindres de dexaméthasone - (elle est baissée de 1 mg/j à partir du 19 mai), puis sa disparition 6 jours après la fin du traitement.
- La négativité de la balance azotée qui redevient positive dès que la dose de dexaméthasone est de 2 mg/J.
- La diminution de la perte en potassium dès que l'insuline est commencée.

L'évolution immédiate de ce diabète est donc favorable. La dexaméthasone est cessée le 23 mai, et l'insuline le 28. Les différents tests d'évolutivité de la maladie de Bouillaud sont également satisfaisants.

Le 1er juin, une hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 40 g de glucose donne les résultats suivants : à jeun, 0,81 g/l, 30 mn après : 1,25 g/l; 1 heure après : 1,38 g/l; 2 heures après : 0,88 g/l; 3 heures après : 0,62 g/l.

Le malade sort le 6 juin 1959.

Il est revu en consultation :

- 4 mois plus tard : on trouve une glycosurie faible : 0,95 g/j
la diurèse est de 1,5 l.
- 13 mois après l'examen précédent : une glycémie est à 0,88 g/l
- 8 mois plus tard, une nouvelle hyperglycémie provoquée par
os donne les chiffres suivants : à jeun : 0,87 g/l; 30 mn a-
près : 1,62 g/l; 1 heure après : 1,25 g/l; 2 heures après :
0,68 g/l; 3 heures après : 0,62 g/l.

En résumé, il s'agit d'un garçon de 13 ans et 1/2 traité par la deltacortisone, puis la dexaméthasone pour un rhumatisme articulaire aigu. Les premiers signes de diabète surviennent 5 jours après le début du traitement. Il n'existe pas de signes de cétose. On mesure la négativité des balances de l'azote et du potassium sous traitement, et leur retour à la normale sous la double influence d'un traitement par l'insuline et de la diminution de la dose de dexaméthasone. La glycosurie disparaît 6 jours après l'arrêt du traitement; une épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale. Au bout de 2 ans, il n'existe toujours pas de perturbations du métabolisme glucidique.

On remarquera le rôle diabétogène identique de la deltacortisone et de la dexaméthasone. La négativité de la balance azotée traduit la néoglycogénèse. On soulignera surtout le renversement de la balance du potassium qui devient positive dès que l'insulinothérapie est instituée et l'on sait le rôle important que l'on confère au potassium dans la sensibilité à l'insuline du diabète dû aux corticoïdes.

Observation n° 5

Dominique B. est hospitalisée le 23 décembre 1960. Elle est âgée de 7 ans et 1/2; elle pèse 24,300 kg. Elle n'a pas d'antécédents pathologiques notables, notamment diabétique, pas plus que sa famille.

Son histoire débute 7 mois plus tôt. Le 30 mai 1960, elle est hospitalisée en province avec le diagnostic de maladie de Bouillaud. Pendant 1 mois et 1/2, elle reçoit de la deltacortisone à une dose non précisée. Une dizaine de jours après cet arrêt, les arthralgies se font de nouveau violentes nécessitant la reprise de la deltacortisone, d'abord à 30 mg/j, puis en diminuant régulièrement jusqu'au 9 octobre (2 mois et 3 semaines). La dose totale administrée est de 1345 mg.

On évoque alors la possibilité d'une maladie de Still. La deltacortisone doit être portée à 45 mg/j pendant quelques jours puis à doses dégressives jusqu'à 20 mg/j. On signale pendant cette période une glycosurie minime; la diurèse oscille entre 0,5 l et 1 l. Début novembre, l'intensité des douleurs articulaires fait reprendre le traitement : en 3 semaines, l'enfant reçoit 300 unités d'ACTH retard. Le peu d'effet entraîne encore une fois le recours à la deltacortisone : en 13 jours, 240 mg sont donnés. Début décembre, on trouve une glycosurie intermittente contemporaine de l'administration d'hydrocortisone (60 mg/j durant 7 jours, puis 55 mg/j). A partir du 20 décembre, les douleurs deviennent si vives que l'on porte l'hydrocortisone à 80 puis 100 mg/j. C'est alors que l'enfant est adressée au service.

Le diagnostic de leucose aigüe est porté sur l'examen sanguin : il existe 60% d'hémoblastes sur 6200 leucocytes. On note un aspect cushingoïde de la face. Il n'existe pas de glycosurie.

A dater du 24 décembre, la deltacortisone est donnée à la dose de 100 mg/j, associée à, 2 jours après, 50 mg/j de mercap-

topurine. L'évolution clinique et biologique est favorable en un mois.

Mais, le 14 janvier 1961, c'est-à-dire 7 mois et 1/2 après le début du traitement, et 20 jours après le début du traitement dans le service, la diurèse augmente : 1,2 l., puis 2,5 l., volume qui se maintiendra jusque dans les 10 premiers jours de février. Elle amène la découverte d'une glycosurie (2 croix). Le jour même, la deltacortisone est baissée à 80 mg/j; elle le sera à 60 mg/j le 18 janvier et à 40 mg/j le 23. La glycémie est à 1,30 g/l, le 16 janvier; elle est à 1,95 g/l une semaine plus tard, le 23 janvier. La glycosurie et la polyurie persistent, il n'y a pas de corps cétoniques dans les urines.

Le 28 janvier, l'apparition d'une leucopénie impose l'arrêt de la mercaptopurine, la deltacortisone est portée à 60 mg/j.

Le 2 février, un cycle glycémique donne les résultats suivants : à jeun : 1,06 g/l, à 12 heure : 2,30 g/l; à 16 heures : 3,10 g/l; à 20 heures : 5 g/l; le lendemain à 9 heures : 3,25 g/l.

Le 6 février, la deltacortisone est, encore une fois, ramenée à 40 mg/j. Cette dose sera maintenue pendant plus de 2 mois, jusqu'au 10 avril.

Le 11 février, on fait une épreuve d'hypoglycémie par l'injection de 3 unités d'insuline par voie intra-musculaire : la deltacortisone ayant été donnée 4 heures avant, la glycémie, avant l'injection, est à : 0,69 g/l; 30 mn après : 0,60 g/l, 1 heure 3/4 après : 0,47 g/l; 2 heures 3/4 après : 0,44 g/l; une glycosurie fractionnée est pratiquée simultanément : de 6 h à 10 h, elle est de 7,50 g, de 10 à 14 h : 7,75 g, de 14 h à 18 h : 25,20 g, de 18 h à 22 h : 29 g, de 22 h à 8 h le jour suivant : 41,5 g.

Le 14 février, une hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 30 g de glucose montre les variations suivantes : glycémie à jeun, 0,75 g/l, 30 mn après : 1,28 g/l, 1 h après : 1,75 g/l,

2 h après : 1,32 g/l, 3 h après : 0,44 g/l.

Deux jours après, on pratique une nouvelle épreuve d'hyperglycémie, mais par l'injection de 9,70 g de glucose : glycémie à jeun : 1,56 g/l; 5 mn après : 2,12 g/l; 10 mn après : 4,50 g/l; 20 mn après : 1,56 g/l; 30 mn après : 1,50 g/l; 45 mn après : 1,38 g/l; 60 mn après : 1,28 g/l.

Le 18 février, on fait, de nouveau, une épreuve d'hypoglycémie par l'injection intramusculaire de 3 unités d'insuline qui donne les chiffres suivants : à jeun : 1,10 g/l; 30 mn après : 1,28 g/l; 1 h après : 1,03 g/l; 2 h après : 0,97 g/l; 3 h après : 1 g/l.

Au total :

- L'épreuve d'hyperglycémie per os est perturbée dans le sens diabétique puisque la glycémie est encore à 1,32 g/l au bout de 2 h; l'hypoglycémie secondaire est assez marquée.
- L'épreuve d'hyperglycémie par voie intra-veineuse montre une disparition correcte du glucose introduit : en 20 mn, le taux initial de glycémie est retrouvé.
- Les 2 épreuves d'hypoglycémie à l'insuline sont discordantes : la première montre une nette diminution de la glycémie, le retour à la normale est lent : elle n'est qu'à 0,44 g/l au bout de 2 h 3/4. Notons également qu'à aucun moment de cette journée la glycosurie ne s'annulera. La seconde épreuve ne révèle de tendance à l'hypoglycémie après l'insuline à aucun des prélèvements.

Cependant, le 20 février, on décide le recours à l'insuline retard sans protamine : au début, 5 unités/j, puis, 6 unités/j au bout de 6 jours et pendant plus de 2 mois, jusqu'au 29 avril.

Le résultat semble favorable. La diurèse diminue sensiblement : en quelques jours, elle se stabilise entre 600 et 800 cc. La glycosurie n'est pas retrouvée certains jours. Le 6 mars,

après 15 jours d'insulinothérapie, un nouveau cycle glycémique est fait : à 8 h : 0,72 g/l; à 12 h : 1,70 g/l; à 16 h : 2,06 g/l; à 20 h : 2,80 g/l et le lendemain, à 9 h : 1,87 g/l. La mercaptopurine doit être reprise une semaine après, le 14 mars. A partir du 24 mars, la diurèse passe à 1,5 l., la glycosurie se fait plus importante (2 croix) pendant 8 jours. Le 11 avril, la deltacortisone n'est plus donnée qu'à la dose de 30 mg/j. Du 19 au 21 avril, l'enfant recevra du Phosphore radioactif. La qualité de la rémission clinique et biologique permet de diminuer régulièrement la deltacortisone : 20 mg/j le 24 avril, 10 mg/j, le 29. A partir de ce moment, la glycosurie disparaît; la diurèse est de 500 cc. On interrompt l'insuline. Le 4 mai, l'enfant ne reçoit plus que 5 mg/j de deltacortisone. Le 9 mai, la mercaptopurine est également cessée.

Mais, 15 jours plus tard, la température s'élève à 39°; on découvre la présence de cellules leucoblastiques dans le liquide céphalo-rachidien. La deltacortisone est reprise à la dose de 150 mg/j; passant au second plan, on ne recherchera plus la glycosurie. L'enfant décède le 4 juin 1961.

En résumé, il s'agit d'une enfant de 7 ans et 1/2 chez laquelle ont été évoqués les diagnostics de maladie de Bouillaud, puis de maladie de Still. Elle reçoit, pendant 7 mois, de l'ACTH, de la deltacortisone et de l'hydrocortisone. On signale une glycosurie éphémère au cours de l'administration de ces 2 corticoïdes. Admise dans le service, on fait le diagnostic de leucose aigüe pour laquelle la deltacortisone est reprise. Les premiers signes de diabète surviennent 20 jours plus tard : glycosurie, hyperglycémie, absence de cétose. Après 5 semaines, le recours à l'insuline et la baisse progressive de la deltacortisone jusqu'à 10 mg/j font disparaître polyurie et glycosurie. L'enfant décède peu après.

Nous soulignerons, au cours de l'hyperglycémie p... os, l'hy-poglycémie secondaire qui témoigne de l'existence d'une réponse

insulinique de l'organisme, mais tardive. Les 2 hypoglycémies à l'insuline sont d'interprétation difficile en raison de leur discordance. Pourtant, au cours du traitement par l'insuline, l'action sur la glycosurie et la diurèse semble certaine. Enfin, notons que la glycosurie a disparu dès que la dose de deltacortisone a été abaissée à 10 mg/j.

Tableau récapitulatif

Observations	Corticoïde	S. Clin.	Glycosurie	Glycém.	Cétose	Sensibilité à l'insuline	Evolution
Alain N. (dermato- myosite)	Cortisone, Deltacort. Fl.Hyd.cort. Dexaméth. ACTH	polyurie	+	+ puis N	très rare	Non utilisée	décédé
Jean Cl. S (leucose)	Deltacort.	Polyurie	++	+	+	Sensible (+ arrêt du cortic.)	décédé
Evelyne C. (ictère)	Deltahydro- cort.	Polyurie	+	+	0	Non utilisée	Actuel. normale
Jean marc S. (R.A.A.)	Deltacort. Dexaméth.	Polyurie Polydip- sie	++	+	0	sensible (+ arrêt du cor- tic.	Actuel. normal
Dominique N. (leucose)	(Delta cor. hydrocort. ACTH) Deltacort. (service)	Polyurie	+	+	0	Sensibil. modérée	Décédée

Le Diabète au cours de la
Corticothérapie chez l'Adulte

Il fait l'objet d'un nombre plus grand d'observations. Toutefois, c'est une complication relativement rare de la corticothérapie. Conn évalue à 2% les diabètes vrais ainsi réalisés, et si l'on considère seulement les troubles de la glycorégulation sans glycosurie à 30 ou 40%. Il n'existe pas de statistique chez l'enfant.

La plupart des observations porte sur des cas de cirrhose, d'hépatite, de rhumatisme chronique et d'hémopathie, plus rarement au cours d'affections cardio-pulmonaires et dermatologiques. La survenue du diabète semble indépendante de la nature du corticoïde employé, ainsi que de sa dose : R. Baquet cite un cas de diabète après l'administration de un 1/2 comprimé de méthyl-deltahydro-cortisone durant 18 mois. La date d'apparition du diabète par rapport au début du traitement est très variable, de quelques jours, comme dans l'observation de Langeron et Paget, à plusieurs mois. C'est le plus souvent une augmentation de la diurèse qui fait découvrir une glycosurie qui, elle aussi, est très variable dans son importance : de quelques grammes par jour à plusieurs centaines de grammes par jour. La glycémie semble dans la plupart des cas modérément élevée, mais une forte hyperglycémie n'est pas exceptionnelle : R. Baquet a observé une glycémie à 6,72 g/l après 4 jours de dexaméthasone (6 comprimés par jour). La présence de corps cétoniques est loin d'être rare, de nombreux auteurs le signalent, Langeron et Paget rapportent un cas de diabète acido-cétosique au cours d'une hémopathie maligne traitée par ACTH et cortisone.

La sensibilité à l'insuline est, de l'avis général, le fait habituel, par exemple dans l'observation de R. Baquet citée précédemment, à la suite de l'injection à 2 reprises de 40 unités d'insuline ordinaire, la glycémie est tombée en 24 h de 6,72 g/l à 0,80 g/l. Mais, là encore, l'absence d'action de l'insuline peut se voir, Aubertin et Favre ont observé un cas de diabète au cours du traitement par l'ACTH d'une maladie de Hodgkin où 80 unités d'insuline protamine zinc, puis 90 unités d'insuline ordinaire furent inefficaces. Les sulfamides hypoglycémifiants ont été utilisés avec succès par certains auteurs, notamment A. Vachon, G. Aimard et B. Taine, ainsi que R. Baquet.

On s'accorde à reconnaître à ce diabète un caractère transitoire, avec cependant quelques nuances, ainsi H. Faure et R. Baquet qui rapportent deux cas de diabètes qui n'ont pas disparu après arrêt de la corticothérapie et qui ont rendu nécessaire le recours définitif à l'insuline.

Après ce bref exposé qui n'avait pour but que de rappeler les caractères généraux du diabète au cours de la corticothérapie chez l'adulte, on peut se rendre compte qu'il est très semblable à celui qu'on observe chez l'enfant.

Théorie physiopathologique
du Diabète dû à la Corticothérapie

La néoglycogénèse est responsable en partie de l'effet diabétogène des corticoïdes. En effet, la négativité de la balance azotée, témoin de l'utilisation des acides aminés pour la glycoformation, ne peut tout expliquer : Conn estime que 50% seulement de la glycosurie peut provenir de la néoglycogénèse, se fondant sur le taux évalué à 58% chez le chien pancréatectomisé à jeun.

L'action glyco et glycogéno-statique des glucocorticoïdes a été particulièrement étudiée par J. Trémolières, R. Derache et G. Griffaton. Elle leur semble plus importante que la stimulation des synthèses glucidiques. Alors que le jeûne entraîne chez des rats normaux ou surrénalectomisés une baisse importante du glycogène et du réducteur libre du foie, ceux-ci ne baissent pas si les animaux reçoivent de la cortisone. Au niveau du muscle, cet effet statique se traduit par l'absence de modification du taux de glucose-I-phosphate et une baisse de son activité spécifique chez des rats surrénalectomisés recevant 5 mg/j/5j de cortisone. Une preuve identique est fournie si l'on perfuse des rats avec du glucose marqué : 74 % du glycogène hépatique est formé à partir de ce glucose chez les rats n'ayant pas eu de cortisone, et seulement 3 à 9% chez ceux qui en ont reçu. Ces mêmes auteurs attribuent à cet effet statique la diminution de la vitesse de pénétration du glucose dans des coupes de foie de rats surrénalectomisés recevant, les uns 5 mg/j de cortisone pendant 5 jours, les autres seulement 10 mn avant d'être sacrifiés par voie intra-veineuse; chez les premiers, le glucose du milieu extérieur ne pénètre pas, chez les seconds, il pénètre

normalement comme chez les témoins. Les auteurs pensent que cette diminution de l'utilisation du glucose par les coupes de foie est due au taux élevé de glucides hépatiques provoqué par la cortisone et non à la cortisone elle-même.

Récemment, S. Fajans se fondant sur l'élévation du taux sanguin des pyruvates, avec baisse des citrates et sans modification des alpha-céto-glutarates après glucocorticoïdes, pense que ceux-ci pourraient inhiber l'oxydase transformant le DPNH en DPN, ce qui rendrait impossible la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, augmentant ainsi la disponibilité en pyruvate pour la re-synthèse du glucose. Une augmentation de la désamination interviendrait aussi dans la formation de cette hyperpyruvicémie.

L'action des glucocorticoïdes sur l'insuline est très mal connue. Il est difficile de retenir la formation de corps du type alloxane évoquée sur le taux excessif d'acide urique et la chute de glutathion. R. Derache et J. Trémolières ont trouvé une activité réduite de l'hexokinase chez le rat surrénalectomisé recevant de la cortisone, et l'on sait le rôle que l'on a fait jouer à l'hexokinase dans la sensibilité à l'insuline. Un fait plus important, rapporté par L. Kinsell, est la forte déplétion en potassium parallèle au développement de la résistance à l'insuline et la diminution de celle-ci en donnant de fortes doses de potassium. La baisse du potassium intra-cellulaire aurait un rôle important dans l'action diabétogène des glucocorticoïdes.

Rappelons que la glycosurie serait en partie expliquée par l'augmentation de la filtration glomérulaire du glucose sans modification de la réabsorption maximum d'après R. Froesch, A. Winegrad et A. Renold, en utilisant une méthode enzymatique spécifique.

Histologiquement, on a observé chez des rats et des porcs recevant des corticoïdes une hyperplasie langerhansienne et une

dégranulation des cellules bêta.

Le diabète stéroïde est donc loin d'être expliqué clairement par les théories physiopathologiques présentes. Les discordances que l'on observe entre l'expérimentation et la clinique sont grandes, ne serait-ce que le problème de la sensibilité à l'insuline que l'on ne retrouve pas chez les animaux de laboratoire.

Enfin ces théories ne nous éclairent pas du tout sur la rareté du diabète au cours de la corticothérapie comparée à l'extension de celle-ci.

Le Diabète au cours de la Corticothérapie
chez l'Enfant

Nous allons essayer de dégager les principaux caractères du diabète dû à la corticothérapie chez l'enfant.

Dans quelles circonstances est-il survenu ? Dans la majorité de nos observations, la corticothérapie s'imposait : leucoses, dermatomyosite et rhumatisme articulaire aigu. Dans un cas seulement, l'indication fut mauvaise puisque l'on avait attribué à tort à une hépatite virale un syndrome ictérique dû à un mégacholédoque. Aucun des malades n'avait d'antécédent diabétique. Le mauvais état général dans lequel se trouvaient nos malades atteints de leucose et de dermatomyosite a pu favoriser l'apparition du diabète. On peut également se demander si ces affections n'ont pas été la cause d'une anomalie dans l'équilibre glucidique qui aurait rendu possible le déclenchement du diabète par les corticoïdes.

Les principaux corticoïdes de synthèse furent utilisés : cortisone, hydrocortisone, deltahydrocortisone, deltacortisone, fluoro-hydroxy-cortisone et dexaméthasone. Tous ont eu un effet diabétogène semblable, c'est, du reste, l'avis général (G. Bickel). Les doses qui ont été employées étaient très variables, parfois très fortes lorsqu'il s'agissait d'une leucose (pour Dominique N. qui pesait 24 kg, la deltacortisone fut donnée, au début, à 100 mg/j). Dans 2 des observations, au-dessous d'une certaine dose, la glycosurie a disparu : pour Alain N., quand la deltacortisone fut abaissée à 15 mg/j, et pour Dominique N., quand cette même deltacortisone fut donnée à 10 mg/j. Toutefois il nous semble difficile de dire qu'il existe une dose au-delà de laquelle le diabète, ou au moins la glycosurie, apparaît.

La date d'apparition du diabète par rapport à la date de début du traitement est également variable. Dans notre observation concernant un rhumatisme articulaire aigu, les premiers signes sont apparus au bout de 5 jours, dans le cas de dermatomyosite, au bout d'un mois et 1/2, enfin, dans le deuxième cas de leucose, après 7 mois de traitement.

Les signes cliniques sont peu nombreux. Le principal nous paraît être la polyurie, bien plus que la polydipsie qui peut passer inaperçue. Nous l'avons retrouvée dans toutes les observations. Elle peut être très importante, jusqu'à 4 à 5 l., comme dans le cas d'Evelyn C. (syndrome ictérique).

C'est la polyurie qui a toujours amené la découverte de la glycosurie. Chaque fois qu'elle a été dosée, elle s'est, le plus souvent, montrée élevée, proche de 100 g/j; le taux maximum atteint est de 750 g/j dans l'observation de Jean-Claude S. (leucose).

Les glycémies à jeun sont généralement modérément augmentées : proches de 2 g/l. Des cycles glycémiques furent faits dans 2 observations; ils montrent des variations notables de la glycémie. Assez curieusement, les glycémies qui sont faites le lendemain, à 9 h, sont plus élevées, 2 fois, elles dépassent 3 g/l. Signalons que dans l'observation de Alain N. (dermatomyosite), il y a toute une période où la glycémie est normale et la glycosurie présente.

Les corps cétoniques urinaires ont été notés dans deux observations : d'une façon discrète et passagère chez Alain N., mais, au contraire, très nettement dans le cas de Jean-Claude S.; cependant dans cette dernière observation, il n'a pas été constaté d'acidose, tant cliniquement que biologiquement. La leucose, dont était atteint ce malade, ne nous semble pas responsable de cette cétose, car, d'une part, elle était importante, et, d'autre part, elle a débuté avec les premiers signes de diabète et s'est achevée avec eux.

Dans 2 observations, on fit des épreuves d'hyperglycémie provoquée per os. Dans un cas, elle est nettement de type diabétique (Jean-Claude S.), dans l'autre, on part d'une glycémie normale, mais, 2 heures après, la glycémie est encore à un taux presque double de celui de départ; dans cette même observation, (Dominique N.), une hyperglycémie par voie intra-veineuse est normale, la glycémie au bout de 20 mn étant égale à celle de départ.

Toujours dans cette observation, 2 épreuves d'hypoglycémie à l'insuline furent pratiquées. Elles sont contradictoires, la première montrant une franche hypoglycémie, qui persiste longtemps, la seconde aucune variation interprétable.

Nous sommes, ainsi, amenés à parler du traitement de ce diabète. Un sulfamide hypoglycémiant ne fut utilisé que dans un cas, et sans succès. L'insuline fut employée dans 3 observations. Dans 2 d'entre elles (Jean-Claude S. et Jean-Marc S.), il n'y eut pas de diminution de la glycosurie tant que le corticoïde ne fut pas donné à une dose plus faible, ou abandonné. Dans l'autre (Dominique N.), malgré le doute laissé par les épreuves d'hypoglycémie, l'insulinothérapie fut entreprise avec succès puisque, la malade recevant 40 mg/j de deltacortisone, la diurèse baisse, la glycosurie s'annule parfois et un cycle glycemique donne des résultats très inférieurs à ceux d'un précédent avant insuline. On remarquera qu'aucun des malades n'a eu un régime pauvre en glucides; il en est de même pour le chlorure de potassium qui ne fut donné ni avant, ni pendant le diabète.

Nous mettons à part, car il s'agit à notre sens d'arguments physiopathologiques, la négativité de la balance azotée et celle de la balance du potassium que l'on a mis en évidence chez Jean-Marc S. La fuite urinaire du potassium a, également, été mesurée chez Jean-Claude S. Ces anomalies ont disparu rapidement après la réduction des doses ou l'arrêt du corticoïde et la mise en jeu de l'insuline.

L'évolution retiendra particulièrement notre attention. Certes, sur les 5 malades dont nous avons rapporté les observations, 3 sont décédés. Dans les 2 autres cas, il n'existe actuellement aucun signe de diabète. Mais, nous allons rappeler que sur 6 observations retrouvées dans la littérature, 4 se terminent par l'existence de troubles du métabolisme glucidique. Dans celle de L. Barta et L. Schongut, la glycémie est à la limite supérieure de la normale après 3 mois. Dans celle de J. Bunim, au bout d'un an de traitement discontinu, le "test de tolérance glucidique" reste anormal. Dans l'observation de S. Van Creveld l'enfant est resté diabétique et il est mort 5 ans plus tard. Enfin, dans l'observation qui est due à R. Bernard, P. Maestraggi et J. Wilson, le diabète est réapparu au bout de 3 ans. Il nous semble que les plus grandes réserves doivent être faites quant à l'évolution du diabète au cours de la corticothérapie chez l'enfant. Affirmer son caractère transitoire à tout coup est très hasardeux. Même si tous les signes anormaux disparaissent, une surveillance s'impose pendant plusieurs années.

Quelle conduite peut-on tenir ? Il faut poser avec rigueur les indications de la corticothérapie. Avant le début du traitement, on s'inquiétera d'éventuels antécédents diabétiques du malade; on recherchera la possible existence d'une glycosurie. Pendant le traitement, on insistera sur la surveillance de la courbe de diurèse, car c'est elle qui a toujours entraîné la recherche de la glycosurie. Si le diabète survient, nous ne pensons pas qu'il faille interrompre la corticothérapie si l'utilité de celle-ci est plus grande que les inconvénients liés au diabète. Cependant, dans la mesure du possible, on pourra tâcher d'obtenir la dose minimum efficace puisque, dans certains cas, nous n'avons pas observé de glycosurie quand on diminuait les doses de corticoïde. L'insulinothérapie est justifiée, bien que son efficacité nous paraisse variable. Nous n'avons aucune expérience du régime, ni de l'emploi du chlorure de potassium. Enfin, nous disons encore la nécessité d'une surveillance prolongée.

Pour conclure, cette complication de la corticothérapie est rare et elle ne doit pas faire craindre l'emploi des corticoïdes. Sa survenue est imprévisible : l'absence d'antécédents diabétiques et d'anomalies du métabolisme glucidique n'en met pas à l'abri, pas plus qu'une longue utilisation sans incident des corticoïdes. L'évolution est également imprévisible : la connaissance de troubles permanents du métabolisme glucidique après l'arrêt de la corticothérapie nous permet de dire que, chez l'enfant, la nature transitoire de ce diabète n'est pas certaine dans la majorité des cas.

Conclusion

Le diabète déclenché par la corticothérapie est rare chez l'enfant. Nous n'avons retrouvé que 6 observations dans la littérature. Quatre d'entre elles sont particulièrement intéressantes par l'existence de troubles du métabolisme glucidique après l'arrêt du traitement; dans la première, la glycémie reste à la limite supérieure de la normale au bout de 3 mois, dans la seconde, le test de "tolérance glucidique" est anormal après un an de traitement discontinu; dans la troisième, le diabète demeure inchangé jusqu'à la mort de l'enfant 5 ans plus tard; dans la dernière, le diabète réapparaît au bout de 3 ans. Les 2 autres observations concernent une leucose qui a entraîné le décès du malade, et une néphrose lipoïdique au cours de laquelle le diabète fut passager.

Notre apport personnel comporte 5 observations. La première intéresse un cas de dermatomyosite où la corticothérapie a été entreprise plusieurs fois, amenant l'apparition d'une glycosurie avec hyperglycémie, puis glycémie normale. La seconde porte sur une leucose où le traitement a fait survenir un diabète avec cétose. La troisième observation concerne un syndrome ictérique qui a été traité par les corticoïdes en croyant qu'il était dû à une hépatite. L'avant-dernière est un rhumatisme articulaire aigu chez lequel on a mis en évidence, durant le diabète, la négativité des balances azotée et du potassium. Ces 2 derniers enfants sont vivants et n'offrent aucun signe de diabète. La dernière porte sur un cas de diabète pendant le traitement d'une leucose.

Aucun des enfants n'avait d'antécédent diabétique, pas plus dans les observations de la littérature que dans les nôtres.

Le diabète, ainsi réalisé chez l'enfant, ne diffère pas de celui de l'adulte dans sa traduction. Les théories physiopathologiques sont loin d'expliquer clairement ce diabète qu'il s'agisse de la néoglycogénèse, de l'effet glyco-statique et glyco-génostatique, de la diminution du catabolisme des pyruvates, ou encore du rôle du potassium dans l'activité de l'insuline.

Le tableau d'ensemble du diabète déclenché par la corticothérapie chez l'enfant est assez complexe. Les principaux corticoïdes ont été utilisés dans nos observations; leur effet diabétogène est identique. La date de survenue des premiers signes par rapport au début du traitement est très variable. C'est la polyurie qui permet de découvrir la glycosurie. Celle-ci est généralement abondante. L'hyperglycémie est modérée. La cétose n'est pas exceptionnelle. L'efficacité de l'insuline nous semble relative.

L'évolution de ce diabète est le point le plus important. Que nous ayons une persistance d'anomalies du métabolisme glucidique dans 4 observations ne peut que faire douter de son caractère transitoire. On doit envisager la possibilité de troubles permanents, ou leur réapparition, après l'arrêt de la corticothérapie au même titre que leur disparition définitive.

- 35 bis -

Vu, le Président de Thèse :
Professeur Julien MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Albeaux-Fernet M., - Les progrès réalisés dans la synthèse des corticoïdes à action anti-inflammatoire, *Acta hormonologica* 1959, 3, 118, p. 1.
- 2 - Assises de Médecine, Synthèse des Assises départementales de Médecine sur la Corticothérapie, 1959, 5, p. 250.
- 3 - Aubertin J., Favre E. - Un cas de diabète stéroïdien au cours du traitement d'une maladie de Hodgkin par l'ACTH - *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1953, 130, 8, p. 997.
- 4 - Baquet R. - Les effets hyperglycémiants des dérivés cortisoniques - *La Presse Médicale*, 1961, 69, 22, p. 969.
- 5 - Barta L., Schongut L., - Contribution à l'étude du diabète stéroïde infantile, - *Acta paediatrica hungarica*, 1960, I, 2, p. 159.
- 6 - Bastenie P.A. - Cortico-surrénale et diabète humaine - 1 vol. Office international de Librairie - Bruxelles, 1956.
- 7 - Bastenie P. A., Kowalewski K., Verbiest M. - Action diabétogène des doses thérapeutiques de cortisone - *Annales d'Endocrinologie*, 1951, 5, p.767.
- 8 - Bernard R., Maestruggi P., Wilson J. - Diabète aigu cortisonique au cours d'une pneumopathie grippale chez un rhumatisant - *Pédiatrie*, 1957, 12, 1, p. 87.
- 9 - Bickel G., - Considérations sur le choix et les effets secondaires des divers dérivés cortisoniques - *Chemotherapia* 1960, I, 2, p. 66.
- 10 - Bonfils P. - Le diabète stéroïde provoqué et son interprétation - *Supplément de la Revue du Praticien*, 1954, I, p. 3.

- 11 - Bookmann J.J., Drachmann S.R., Schaefer L.E. - Steroid diabete in man, Diabetes, 1953, 2, 2, p. 100.
- 12 - Bricaire H., Leprat J. - Les accidents métaboliques de la corticothérapie - La revue du Praticien, 1960, 10, 29, p. 3159.
- 13 - Bukantz S., Aubuchon L. - Principles of allergic disorders with prednisone and prednisolone - The Journal of the American Medical Association, 1957, 165, 10, p. 1256.
- 14 - Bunim J.J., Kaltman A.J., Mc Ewen C. - Diabetogenic effect of cortisone and ACTH in a non diabetic patient with rheumatoid arthritis - American Journal of Medecine, 1952, 12, 1, p. 125.
- 15 - Buse J., Gundersen K., Lukens F., - Stéroid diabetes in the cat - Diabetes - 1957, 6, 5, p. 428.
- 16 - Cecchi E., Baccarini V., Ferraris F. - Considerazioni sul diabeto steroideo - Minerva Medica, 1959, 50, 65, p. 2553.
- 17 - Conn J.W., Fajans S.S. - Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man - Metabolism clinical and experimental, 1956, 5, 2, p. 114.
- 18 - De Meutter F., Demanet F. - Influence d'un traitement chronique à la cortisone sur le métabolisme glucidique du chien normal - Annales d'Endocrinologie, 1957, 4, 4, p. 604.
- 20 - Derache R., Treémolières J., Griffaton G. - Effets de la cortisone sur les formes de stockage des glucides - Annales d'Endocrinologie, 1957, 17, 6, p. 746.
- 21 - Fajans S.S. - Some metabolic actions of corticostéroïds - Metabolism clinical and experimental, 1961, 10, 11, P. 146
- 22 - Faure H., Baquet R. - Les troubles de la glycorégulation au cours des hépatites et des cirrhoses traitées par la delta-cortisone - Maroc médical, 1960, 39, 425, p. 1006.

- 23 - Froesch R., Winegrad A., Renold A. - Mechanism of the glycosuria produced by the administration of steroids with glucocorticoid activity - The Journal of Clinical Investigation, 1957, 36, 6, p.890.
- 24 - Glenn E.M., Bowman B.J., Bayer R., Meyer C. - Hydrocortisone and some of its effects on intermediary metabolism - Endocrinology, 1961, 68, 3, p. 386.
- 25 - Herman M., Ramey E. - Effects of hydrocortisone and epinephrin on glucose uptake by the rat diaphragm - Endocrinology 1960, 67, 5, p. 650.
- 26 - Ingle D.J. - The production of alimentary glycosuria by forced feeding in rat - Endocrinology, 1946, 39, p. 43.
- 27 - Ingle D.J., Meeks R. - Comparaison of some metabolic and morphologic effects of cortisone and hydrocortisone given by continuous injection to rats - The American Journal of Physiology, 1952, 170, I, p. 77.
- 28 - Kinsell L. - Relationship of potassium to "steroid diabetes" in general and steroid hormone-induced insulin resistance in particular - The Journal Lancet, 1953, 73, p. 222.
- 29 - Kvam D.C., Parks Jr R. - Hydrocortisone induced in hepatic glucose 6 phosphatase and fructose diphosphatase activities, American Journal of Physiology, 1960, 198, I, p. 21.
- 30 - Langeron L., Paget M. - Documents cliniques sur le rôle de la cortico-surrénale dans la pathogénie du diabète sucré - Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1956, 140, 21, p. 439.
- 31 - Lamotte-Barrillon S. - Le diabète stéroïde - Entretiens de Bichat - Médecine - 1957, p. 163.
- 32 - Marie J., Cruciani C - Cortisone et ACTH en pédiatrie - Presse Médicale 1952, 60, 38, p. 829.

- 33 - Sash L. - Relationship of cortisone therapy to pancreatic necrosis - British Medical Journal, 1959, 5156, p. 867.
- 34 - Trémolières J., Derache R., Griffaton G. - Effets de la cortisone sur le métabolisme glucidique - Annales d'Endocrinologie, 1954, 15, 5, p. 708.
- 35 - Trémolières J., Derache R. - Effets métaboliques de la cortisone - Semaine des Hôpitaux - Pathologie et Biologie, 1958, 6, 21-22, p. 1729.
- 36 - Turon J., Giacardy G. - Effets cliniques et biologiques de l'acétate de dexaméthasone - Presse Médicale, 1959, 67, 53, p. 1977.
- 37 - Vachon A., Aimard G., Taine B. - Les perturbations du métabolisme hydrocarboné chez les cirrhotiques traités par la deltacortisone - Revue lyonnaise de Médecine, 1959, 8, p. 603.
- 38 - Van Creveld S. - Steroid diabetes - Annales paediatricae fenniae - 1957, 3, 4, p. 521.
- 39 - Weber G., Allard C., De Lamirande G., Canter A. - Liver glucose-6-phosphatase activity and intracellular distribution after cortisone administration - Endocrinology 1956, 58, I, p. 40.
- 40 - West K.W. - Response to cortisone in prediabetes, glucose and steroid glucose tolerance in subjects whose parents are both diabetic - Diabetes, 1960, 9, 5, p. 379.

- = - = - = - = - = -

